

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

English equivalent  
US 6,197,758

B96

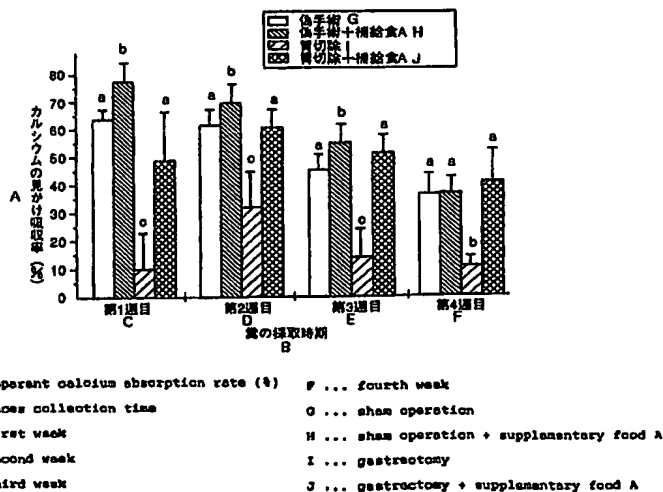
(51) 国際特許分類 A23L 1/304, A61K 33/00, 31/70, 33/06, 33/26, 33/42, 31/045		A1	(11) 国際公開番号 WO98/15196
			(43) 国際公開日 1998年4月16日(16.04.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03597		(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)	
(22) 国際出願日 1997年10月8日(08.10.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/267096 1996年10月8日(08.10.96)		JP	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大槻雅子(OHTSUKI, Masako)(JP/JP) 太田篤胤(OHTA, Atsutane)(JP/JP) 足立 勉(ADACHI, Takashi)(JP/JP) 〒350-02 埼玉県坂戸市千代田五丁目3番1号 明治製菓株式会社 生物科学研究所内 Saitama, (JP) 滝沢登志雄(TAKIZAWA, Toshio)(JP/JP) 〒350-02 埼玉県坂戸市千代田五丁目3番1号 明治製菓株式会社 食料総合研究所内 Saitama, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PF, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: COMPOSITIONS FOR POSTGASTRECTOMIC MINERAL SUPPLY

(54)発明の名称 胃切除術後のミネラル補給用組成物

## (57) Abstract

Compositions for supplying minerals to postgastrectomic patients to thereby treat or prevent postgastrectomic syndrome. These compositions contain hardly digestible oligosaccharides and/or hardly digestible sugar alcohols and minerals.



## (57) 要約

本発明は、胃切除術後の患者にミネラルを補給し、胃切除術後症候群を治療し、予防する組成物の提供をその目的とする。本発明による胃切除術後のミネラル補給用組成物は、難消化性少糖類および／または難消化性糖アルコールとミネラルとを含むものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード（参考情報）

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロベニア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロバキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ			TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア			SD	スーダン		

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

1

## 明 細 書

## 胃切除術後のミネラル補給用組成物

発明の背景発明の分野

本発明は胃切除術後の患者へのミネラル補給剤に関し、更に詳細には、胃切除術後症候群の治療剤に関する。

関連技術

複雑な現代社会におけるストレス等の要因による胃潰瘍、あるいは胃癌は代表的な成人病である。胃の疾患で切除手術を行うものは多々あるが、その頻度からみると胃癌と胃潰瘍がそのほとんどを占めている。

ところで胃切除後においては、機械的、代謝的な種々の障害が発生する。例えば胃切除直後あるいは早期にみられるものとして、術後出血、縫合不全、術後肺炎などがあげられる。一方、一定期間経過後発生するものとして、ダンピング症候群、下痢、骨代謝障害、貧血等が代表的なものとしてあげられる。

骨代謝障害は主にカルシウムやビタミンDの吸収障害により引き起こされるとされている。発生機序は、胃切除による食事量の減少に伴うカルシウムの摂取不足と胃酸分泌の低下によるカルシウムの溶解能力の低下と、これに起因する吸収の減少があげられる。さらに下痢やダンピング症候群などにより、腸管からのカルシウム吸収に必要なビタミンDの吸収障害が起こり、このため骨から血中へカルシウムが流出するようになり次第に骨病変が進行するものと考えられている。

また、貧血は、胃切除による胃酸塩酸分泌の低下により鉄の吸収が障害され、このため生体中の貯蔵鉄が使い尽くされることに起因すると考えられ、これは鉄欠乏性貧血とも呼ばれる。さらに胃全摘の場合は胃粘膜から分泌されるトランス

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

2

コバラミンなどの内因子の欠如のため、たとえ摂取した食品中に十分なビタミンB12が含まれていても、吸収されないので、肝臓に貯蔵されたビタミンB12が減少し結果として無胃性悪性貧血が生じる。

このようなことから胃切除術後の一定期間は十分な治療管理、食事療法が必要とされる。例えば、骨代謝障害患者に対しては、カルシウム含量の多い食品を摂取させたり、ビタミンDや、カルシトニン製剤を併せて投与する。また、貧血患者に対しては、鉄分含量の多い食品を摂取させたり、あるいは鉄剤、ビタミンB12の投与を行ったりしている。しかし、胃切除術後の効果的なミネラル補給はいまだ報告されておらず、これらの胃切除術後管理は更なる改良の余地を残すものであった。

一方、難消化性少糖類（特にフラクトオリゴ糖）が、健常人におけるミネラルの吸収を促進することが報告されている（特開平7-145064号公報、特開平7-252156号公報）。

#### 発明の概要

本発明者らは、今般、難消化性少糖類および難消化性糖アルコールが、胃切除術後の患者におけるミネラル（特にカルシウム、鉄）の吸収を極めて促進することを見いだした。胃切除術を施された患者は、健常人と異なり、胃腸における吸収障害が生じているかまたは生じやすい状況にあるといえる。このような状況において、難消化性少糖類および難消化性糖アルコールによりミネラルの吸収促進が図られたことは発明者らにとって意外であった。

即ち、本発明は、胃切除術後の患者にカルシウムや鉄のようなミネラルを効率的に補給する組成物の提供をその目的とする。

また、本発明は、胃切除術後症候群の治療用組成物の提供をその目的とする。

そして、本発明による胃切除術後のミネラル補給用組成物および胃切除術後症候群の治療用組成物は、難消化性少糖類および／または難消化性糖アルコールと

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

3

ミネラルとを含むもの、である。

#### 図面の簡単な説明

図1は、試験ラットにおけるカルシウムの見かけの吸収率の変化を示す（実施例1）。異なる添え文字（a, b, c）間に有意差（危険率5%未満）が存在する。

図2は、試験ラットにおける大腿骨中のカルシウム含有量を示す（実施例1）。異なる添え文字（a, b, c）間に有意差（危険率5%未満）が存在する。

図3は、試験ラットにおけるヘマトクリット値を示す（実施例1）。異なる添え文字（a, b, c）間に有意差（危険率5%未満）が存在する。

図4は、試験ラットの血清中の鉄濃度を示す（実施例1）。異なる添え文字（a, b, c）間に有意差（危険率5%未満）が存在する。

図5は、試験ラットにおけるヘマトクリット値を示す（実施例2）。異なる添え文字（a, b, c）間に有意差（危険率5%未満）が存在する。

図6は、試験ラットにおける大腿骨中のカルシウム含有量を示す（実施例2）。異なる添え文字（a, b, c）間に有意差（危険率5%未満）が存在する。

#### 発明の具体的説明

本発明において、「難消化性少糖類」とは、生体の消化酵素で消化されないか、またはほとんど消化されない少糖類を意味する。

本発明において少糖類の糖残基は、2～6個であることができる。少糖類を構成する単糖は、グルコース、ガラクトース、キシロース、フルクトース、またはこれらの組み合わせであることができる。

難消化性少糖類としては、フラクトオリゴ糖、ラフィノース、スタキオース、ガラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、ラクトスクロースなどが挙げられ、フラクトオリゴ糖が好ましい。このフラクトオリゴ糖は腸内でのビフィズス菌増殖促進作用、整腸作用、難う蝕性等の優れた生理効果を有する。

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

4

本発明において、フラクトオリゴ糖は、ショ糖のフルクトース残基に $\beta 1, 2$ 結合で1～3個のフルクトースが結合した糖またはそれらの混合物をいう。フラクトオリゴ糖の例としては、1-kestose、nystose、fructosyl nystose、およびこれらの混合物が挙げられる。

本発明において、ラフィノースは $\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 6\text{Glc}\alpha 1 \rightarrow 2\beta\text{Fru}$ の三糖を、スタキオースは $\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 6\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 6\text{Glc}\alpha 1 \rightarrow 2\beta\text{Fru}$ の四糖を、ラクトスクロースは乳糖のグルコース側にフルクトースを $\beta 1, 2$ 結合させた三糖を、それぞれいう。

本発明において、ガラクトオリゴ糖は、乳糖のガラクトース残基に $\beta 1, 4$ あるいは $\beta 1, 6$ などの結合でガラクトース残基が数個（例えば、1～4個）結合した糖またはそれらの混合物をいう。キシロオリゴ糖とは、キシロースが $\beta 1, 4$ 結合で互いに結合したものをいう。

本発明において、「難消化性糖アルコール」とは、生体の消化酵素で消化されないか、またはほとんど消化されない糖アルコールを意味する。

本発明において「糖アルコール」とは、糖類のカルボニル基の還元によって得られる多価アルコールを意味する。

難消化性糖アルコールとしては、マルチトール、エリスリトール、キシリトールが挙げられる。

本発明においては、難消化性少糖類または難消化性糖アルコールを単独で用いてもよいし、難消化性少糖類または難消化性糖アルコールの中から選択される二つ以上を組み合わせ用いてもよい。更に、一以上の難消化性少糖類と一以上の難消化性糖アルコールとを組み合わせ用いてもよい。

本発明において、「ミネラル」とは、カルシウム、鉄、マグネシウム、リン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される栄養素を意味する。

カルシウムは、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、塩化カルシウム、乳酸カ

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

5

ルシウム、グルコン酸カルシウム、クエン酸カルシウムであることができる。

鉄は、クエン酸第二鉄、鉄のリン酸塩（例えば、ピロリン酸鉄）、塩化鉄、硫酸鉄であることができる。

マグネシウムは、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムであることができる。

リンは、リン酸（第1，2）ナトリウム、リン酸（第1，2）カリウムであることができる。

カルシウム、鉄、マグネシウム、およびリンは、元素そのものの形態、塩の形態、およびイオンの形態のいずれの形態でミネラル補給用組成物に配合することができる。塩の形態が好ましい。

また、カルシウム、鉄、マグネシウム、およびリンはこれらを多く含有する天然物（例えば、牛骨、ヘム鉄、海草、卵殻等）の形態でミネラル補給用組成物に配合することができる。例えば、牛骨を主にカルシウム、リン、マグネシウムとして、ヘム鉄を主に鉄として、海草を主にカルシウム、マグネシウムとして、卵殻を主にカルシウムとして、それぞれミネラル補給用組成物に配合することができる。

本発明のミネラル補給用組成物が胃切除術後症候群の治療に用いられる場合には、本発明のミネラル補給用組成物はミネラルとして少なくともカルシウムおよび鉄を含有し、好ましくは、カルシウムと、鉄と、マグネシウムおよび／またはリンとを含有する。

ここで、「胃切除術後症候群」とは、骨代謝障害（例えば、骨形成不全）、貧血（例えば、鉄欠乏性貧血）を含む意味で用いられるものとする。

本発明のミネラル補給用組成物がカルシウム補給や骨代謝異常の治療に用いられる場合には、本発明のミネラル補給用組成物はミネラルとして少なくともカルシウムを含有し、好ましくは、カルシウムと、マグネシウムおよび／またはリン

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

6

とを含有する。

本発明のミネラル補給用組成物が鉄分補給や貧血の治療に用いられる場合には、本発明のミネラル補給用組成物はミネラルとして少なくとも鉄を含有し、好ましくは、鉄と、カルシウムとを含有する。

本発明のミネラル補給用組成物中、カルシウムと難消化性少糖類および／または難消化性糖アルコールとの比率は、1 : 1 ~ 1 : 40 (重量比) であるのが好ましく、1 : 3 ~ 1 : 20 が特に好ましい。

本発明のミネラル補給用組成物中、鉄と難消化性少糖類および／または難消化性糖アルコールとの比率は、1 : 500 ~ 1 : 5000 (重量比) であるのが好ましく、1 : 750 ~ 1 : 2500 が特に好ましい。

本発明によれば、カルシウム、鉄、マグネシウム、リン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるミネラルを、難消化性少糖類および／または難消化性糖アルコールとともに、胃切除術後の患者に投与することを含む、胃切除術後症候群の治療法が提供される。なお、本発明において「治療」とは「予防」を含む意味で用いられるものとする。

本発明のミネラル補給用組成物は、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、粉剤、液剤などあらゆる形態とすることができる。本発明による組成物は、そのまま食しても、一般の飲食品に配合された形態で摂取されてもよい。あるいは、本発明による組成物は、調味料、食品添加物等と混合された形態で摂取されてもよい。本発明のミネラル補給用組成物を配合させることができる食材であれば、食材の種類は特に限定されない。また、本発明による組成物に他の医薬活性成分を配合することもできる。

本発明のミネラル補給用組成物の1日あたりの摂取量は、病態あるいは術後の経過時期に応じて適宜決定することができる。通常、胃切除術後の流動食においては、難消化性少糖類または難消化性糖アルコールを20 ~ 200 mg / kg 体



WO 98/15196

PCT/JP97/03597

7

重程度胃切除術を施された患者に与えるのが好ましい。常食にもどった後は、50～500mg/kg体重程度与えることができる。

### 実施例

以下、実施例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

生後5週齢のSD系雄性ラット（日本クレア）を計28匹購入して、固形飼料（MF）で1週間予備飼育した後実験に供した。予備飼育終了時の体重を基にして2群に分けて、胃切除手術または偽手術を行った。偽手術とは、開腹して胃切除手術にかかる時間と同時間胃を露出させた後、縫合する手術をいう。

手術日より8日間回復食（対照食）を与え、8日目に胃切除群、偽手術群それぞれにおいて体重を基にして以下に示すような1群7匹の各2群、計4群に分けた。

- （1）偽手術を行い、本発明の補給食Aを含有しない試験食（対照食）を与えた群（偽手術群）
- （2）偽手術を行い、本発明の補給食Aを含有する試験食（本発明の補給食A）を与えた群（偽手術＋本発明の補給食群）
- （3）胃切除手術を行い、本発明の補給食Aを含有しない試験食（対照食）を与えた群（胃切除群）
- （4）胃切除手術を行い、本発明の補給食Aを含有する試験食（本発明の補給食A）を与えた群（胃切除＋本発明の補給食群）。

試験食は1匹当たり1日15gを29日間与えた。試験食の組成を表1に示す。飼育は室温22±2℃、12時間の明暗サイクル（8：00～20：00）の飼育室で行い、飲料水（純水）は自由摂取とした。

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

8

第1表 試験食の組成

(%)	対照食	補給食A
デキストリン	43.20	43.20
カゼイン	20.00	20.00
スクロース	20.00	12.50
コーン油	7.00	7.00
セルロース	5.00	5.00
Ca, Fe, Mg, P Free ミネラル混合	1.46	1.46
ビタミン混合	1.00	1.00
L-シスチン	0.30	0.30
FOS	0.00	7.50
炭酸カルシウム	1.25	1.25
クエン酸第二鉄	0.02	0.02
酸化マグネシウム	0.08	0.08
リン酸2水素1カリウム	0.69	0.69

Ca, Fe, Mg, P Free ミネラル混合 : AIN-93 (オリエンタル酵母工業 (株)) 配合からCa, Fe, Mg, Pを除いたもの

ビタミン混合 : AIN-93 ビタミン混合 (オリエンタル酵母工業 (株))

FOS : メイオリゴP (明治製菓) (フラクトオリゴ糖純度95%以上)

試験食による飼育開始4、11、18、25日目より5日間の糞をそれぞれ採取した (それぞれ、第1週目、第2週目、第3週目、第4週目)。また、試験終了時に屠殺し、血液、血清および右大腿骨を採取した。飼料、糞中及び大腿骨中のカルシウムは、灰化後にイオンプラズマ発光分析装置 (ICPS-5000 : 島津製作所) を用いて測定し、カルシウムの含有量、濃度および吸収率を算出し

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

9

た。また、血液はヘマトクリット管に採取後、ヘマトクリット値を測定した。また、Feテストワコー（和光純薬製）を用いて血清鉄濃度を測定した。

カルシウムの見かけの吸収率の変化を図1に示す。本発明の補給食を摂取することにより胃切除+本発明の補給食群でカルシウムの吸収率が胃切除群より高値を示し、偽手術群および偽手術+本発明の補給食群の値まで回復した。

カルシウムの見かけの吸収率の算出は次の式による。

$$\text{カルシウムの見かけの吸収率} = \frac{\text{カルシウム摂取量} - \text{カルシウム糞中排泄量}}{\text{カルシウム摂取量}} \times 100$$

また、大腿骨中のカルシウム含有量および濃度を図2に示す。胃切除+本発明の補給食群が胃切除群より高値を示し、偽手術群の値近くまで改善された。

ヘマトクリット値を、図3に示す。胃切除+本発明の補給食群が胃切除群より高値を示し、偽手術群および偽手術+本発明の補給食群のレベルまで回復した。

血清中の鉄濃度について、図4に示す。胃切除+本発明の補給食群が胃切除群より高値を示し、偽手術群および偽手術+本発明の補給食群と同等にまで改善された。

このように、本発明の補給食の摂取により胃切除+本発明の補給食群のカルシウムおよび鉄の吸収率が高まり、胃切除術後症候群である骨形成不全および貧血がほぼ完全に予防できた。

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

10

実施例 2

実施例 1 と同様に胃切除手術を行った。手術日より 8 日目に体重を基にして以下に示すような 1 群 5 匹の 6 群に分けた。

- (1) 本発明の補給食を含有しない試験食（対照食）を与えた群（対照群）
- (2) 本発明の補給食 A を含有する試験食（本発明の補給食 A）を与えた群（本発明の補給食 A 群）
- (3) 本発明の補給食 B を含有する試験食（本発明の補給食 B）を与えた群（本発明の補給食 B 群）
- (4) 本発明の補給食 C を含有する試験食（本発明の補給食 C）を与えた群（本発明の補給食 C 群）
- (5) 本発明の補給食 D を含有する試験食（本発明の補給食 D）を与えた群（本発明の補給食 D 群）
- (6) 本発明の補給食 E を含有する試験食（本発明の補給食 E）を与えた群（本発明の補給食 E 群）

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

1 1

試験食の組成を表 2 に示す。

第 2 表 試験食の組成

(%)	対照食	本発明の補給食				
		A	B	C	D	E
デキストリン	43.20	43.20	43.20	43.20	43.20	43.20
カゼイン	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
スクロース	20.00	12.50	10.00	12.50	5.00	5.00
コーン油	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
セルロース	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Ca, Fe, Mg, P Free ミネラル混合	1.46	1.46	1.46	1.46	1.46	1.46
ビタミン混合	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
L-シスチン	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
F O S	0.00	7.50	0.00	0.00	0.00	0.00
ガラクトオリゴ糖	0.00	0.00	10.00	0.00	0.00	0.00
ラフィノース	0.00	0.00	0.00	7.50	0.00	0.00
マルチトール	0.00	0.00	0.00	0.00	15.00	0.00
ラクトスクロース	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	15.00
炭酸カルシウム	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
クエン酸第二鉄	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
酸化マグネシウム	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
リン酸 2 水素 1 カリウム	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69	0.69

Ca, Fe, Mg, P Free ミネラル混合 : AIN-93 から Ca, Fe, Mg, P を除いたもの

ビタミン混合 : AIN-93 ビタミン混合

F O S : メイオリゴ P (フラクトオリゴ糖純度 95% 以上)

ガラクトオリゴ糖 : カップオリゴ (ヤクルト本社)

(ガラクトオリゴ糖純度 70% 以上)

ラフィノース : ピートオリゴ (日本甜菜糖精糖 (株))

(オリゴ糖純度 98% 以上)

マルチトール : マビットオリゴ ( (株) 林原)

(マルチトール糖純度 88% 以上)

ラクトスクロース : 乳果オリゴ (塩水港精糖 (株))

(ラクトスクロース糖純度 55% 以上)

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

1 2

飼育は実施例 1 に記載の条件と同様の条件で行った。試験終了時に右大腿骨を採取し、実施例 1 と同様の方法でヘマトクリット値、カルシウムの含有量および濃度を測定した。

結果は図 5 に示すように、ヘマトクリット値については、本発明の各補給食群が対照群より高値を示した。また、図 6 に示すように、大腿骨中のカルシウム含有量および濃度について本発明の各補給食群が対照群より高値を示した。

このように、本発明の補給食の摂取により本発明の補給食群のカルシウムおよび鉄の吸収率が高まり、胃切除術後症候群である骨形成不全および貧血がほぼ完全に予防できた。

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

13

## 請求の範囲

1. 難消化性少糖類および／または難消化性糖アルコールと、ミネラルとを含む、胃切除術後のミネラル補給用組成物。
2. 難消化性少糖類が、フラクトオリゴ糖、ラフィノース、ガラクトオリゴ糖、およびラクトスクロースからなる群から選択される、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
3. 難消化性糖アルコールが、マルチトールである、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
4. ミネラルが、カルシウム、鉄、マグネシウム、リン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
5. ミネラルが、カルシウムおよび／または鉄である、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
6. カルシウム補給剤として用いられる、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
7. 鉄分補給剤として用いられる、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
8. 胃切除術後症候群の治療に用いられる、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
9. 胃切除術後症候群が骨代謝障害である、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
10. 胃切除術後症候群が貧血である、請求項1に記載のミネラル補給用組成物。
11. カルシウム、鉄、マグネシウム、リン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるミネラルを、難消化性少糖類および／または難消化性糖アルコールとともに胃切除術を施された患者に投与することを含む、胃切除術後症候群の治療法。

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

1/6

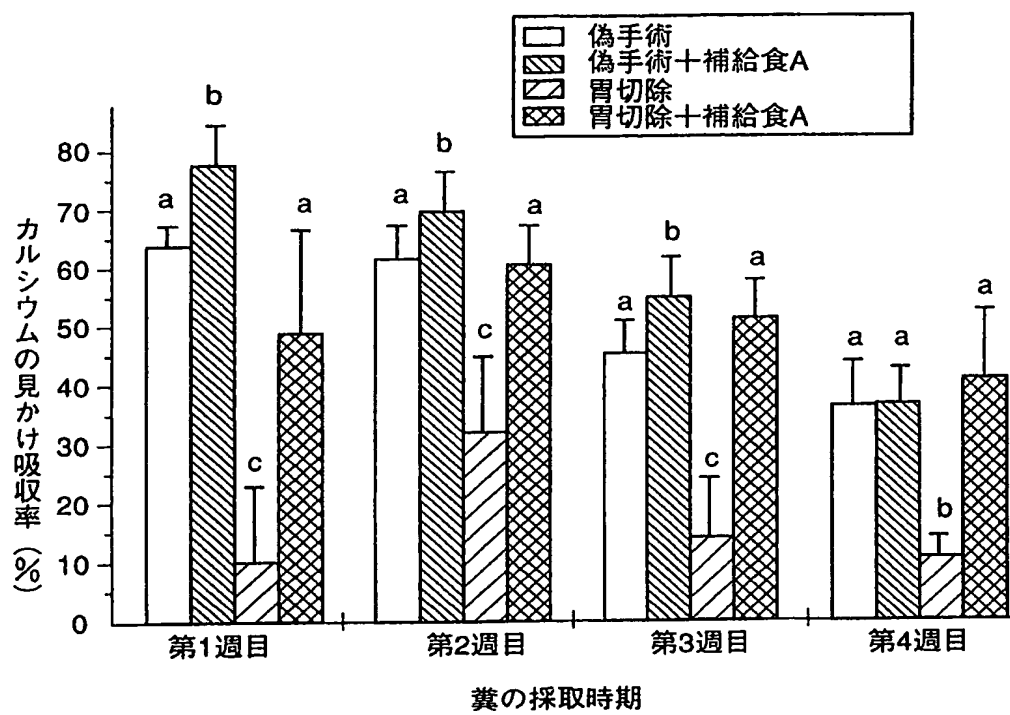


FIG. 1



WO 98/15196

PCT/JP97/03597

2/6

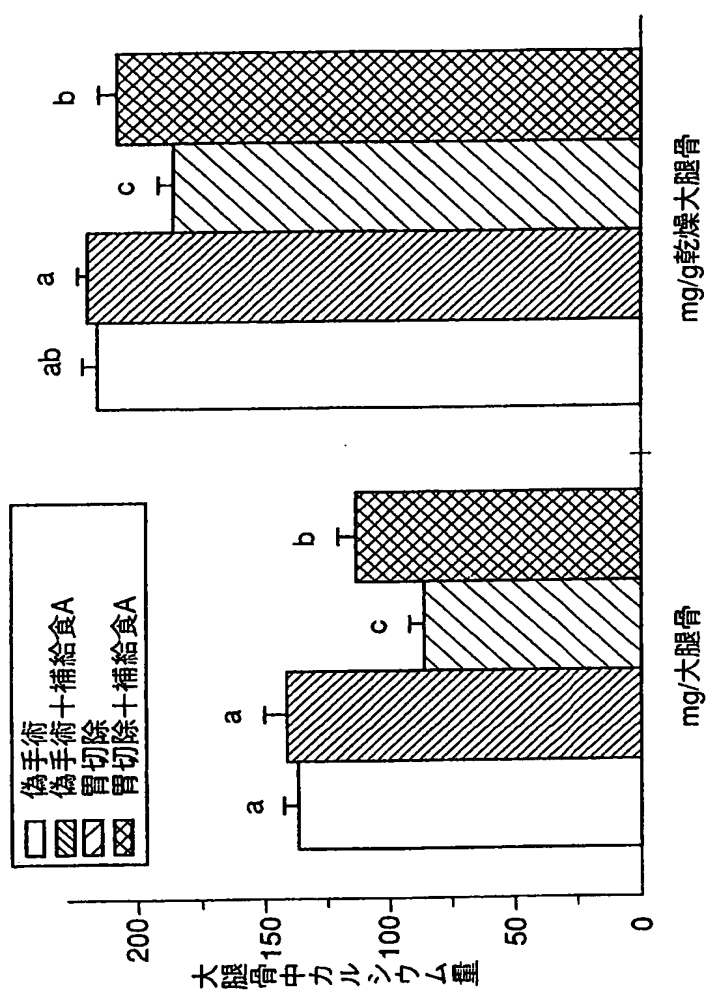


FIG. 2

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

3/6

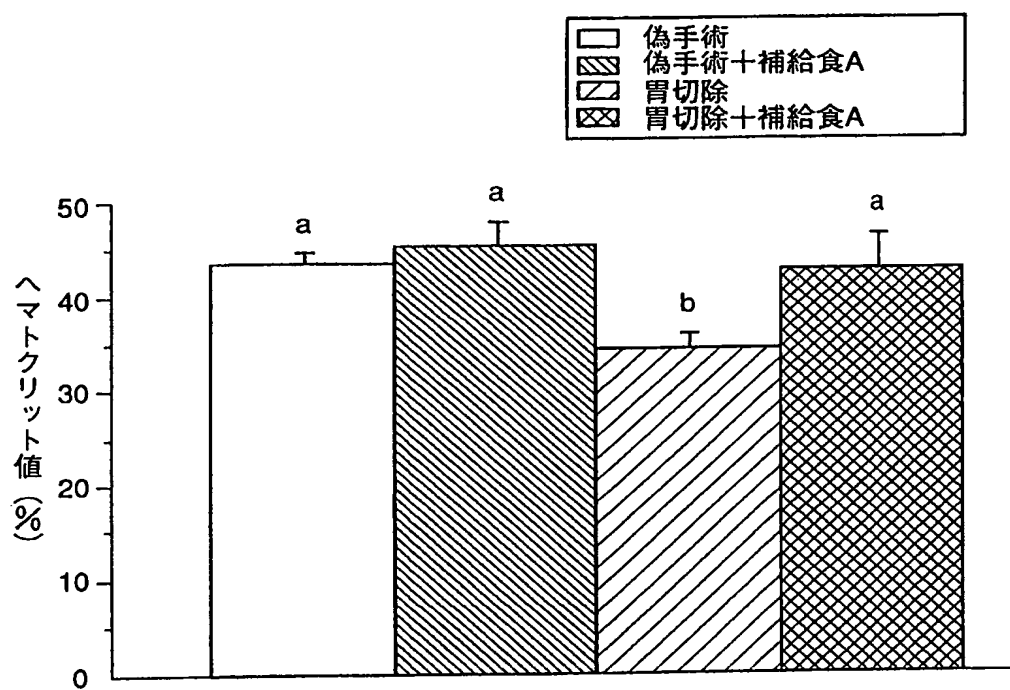


FIG. 3

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

4/6

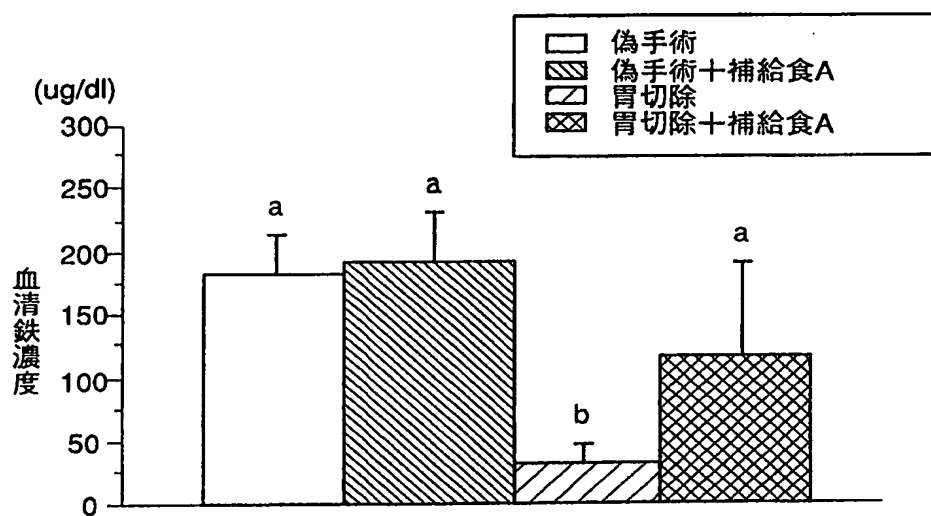


FIG. 4

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

5/6

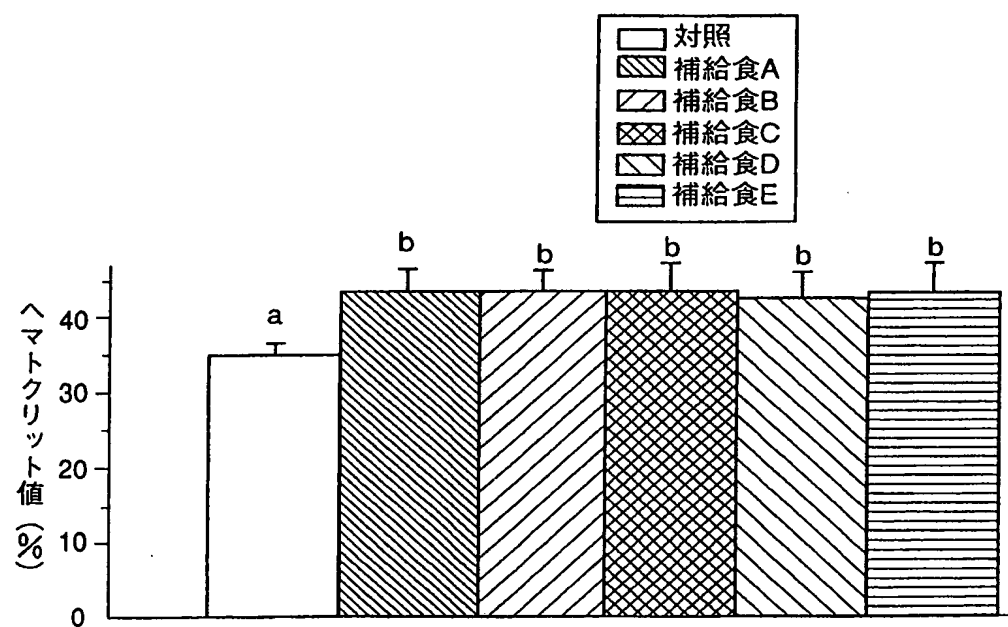


FIG. 5

WO 98/15196

PCT/JP97/03597

6/6

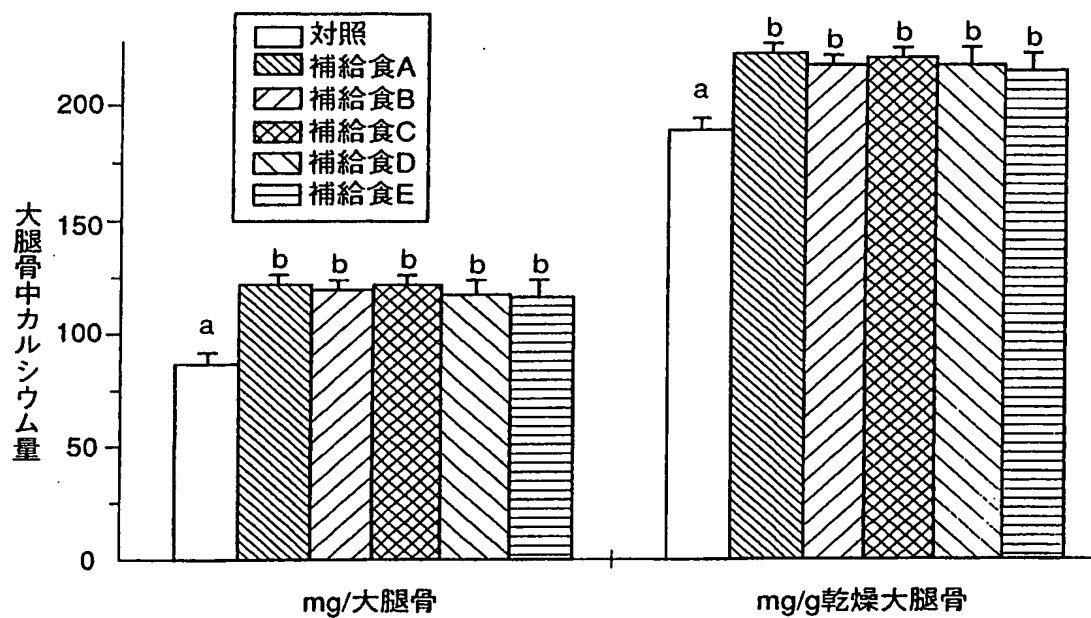


FIG. 6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03597

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A23L1/304, A61K33/00, A61K31/70, A61K33/06, A61K33/26, A61K33/42, A61K31/045

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A23L1/304, A61K33/00, A61K31/70, A61K33/06, A61K33/26, A61K33/42, A61K31/045

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	JP, 7-252156, A (Meiji Seika Kaisha Ltd.), October 3, 1995 (03. 10. 95) & WO, 9524909, A & EP, 753302, A	1, 2, 4-7 / 8 - 10
X	JP, 8-157379, A (Meiji Seika Kaisha Ltd.), June 18, 1996 (18. 06. 96) (Family: none)	1 - 4
X	JP, 7-69902, A (Meiji Seika Kaisha Ltd.), March 14, 1995 (14. 03. 95) (Family: none)	1 - 4
X/Y	JP, 7-145064, A (Meiji Seika Kaisha Ltd.), June 6, 1995 (06. 06. 95) (Family: none)	1, 2, 4, 5, 7 / 8, 10
X/Y	JP, 5-67, A (Towa Kasei Kogyo K.K.), January 8, 1993 (08. 01. 93) (Family: none)	1, 3-6 / 8, 9
X/Y	JP, 59-199626, A (Terumo Corp.), November 12, 1984 (12. 11. 84) (Family: none)	1, 3-6 / 8, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 16, 1997 (16. 12. 97)

Date of mailing of the international search report

January 7, 1998 (07. 01. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03597

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 57-156419, A (Kyowa Chem. Ind. Co., Ltd.), September 27, 1982 (27. 09. 82) & EP, 61175, A & US, 4415555, A	8, 10
Y	JP, 6-116154, A (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), April 26, 1994 (26. 04. 94) (Family: none)	8, 9
Y	Cancer & Chemotherapy 15 (1988) T. Ebata et al. "Nutritional control before and after gastric cancer operation (in Japanese)" p. 820-826	8 - 10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03597

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 11 relates to methods for treatment of postgastrectomic syndrome which involves the administration of mineral(s) selected from the group consisting of calcium, iron, magnesium, phosphorus and combinations thereof together with hardly digestible oligosaccharides and/or hardly digestible sugar alcohols to postgastrectomic patients, and pertains substantially to the method for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.



国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 97/03597	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl <sup>6</sup> A23L1/304, A61K33/00, A61K31/70, A61K33/06, A61K33/26, A61K33/42, A61K31/045			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl <sup>6</sup> A23L1/304, A61K33/00, A61K31/70, A61K33/06, A61K33/26, A61K33/42, A61K31/045			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
WPI (DIALOG)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X/Y	JP, 7-252156, A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD) 3. 10月. 1995 (03. 10. 95) & WO, 9524909, A & EP, 753302, A	1, 2, 4-7 / 8-10	
X	JP, 8-157379, A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD) 18. 6月. 1996 (18. 06. 96) (Family: none)	1-4	
X	JP, 7-69902, A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD) 14. 3月. 1995 (14. 03. 95) (Family: none)	1-4	
X/Y	JP, 7-145064, A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD) 6. 6月. 1995 (06. 06. 95) (Family: none)	1, 2, 4, 5, 7 / 8, 10	
X/Y	JP, 5-67, A (TOWA KASBI KOGYO KK) 8. 1月. 1993 (08. 01. 93) (Family: none)	1, 3-6 / 8, 9	
X/Y	JP, 59-199626, A (TERUMO CORP) 12. 11月. 1984 (12. 11. 84) (Family: none)	1, 3-6 / 8, 9	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 16. 12. 97		国際調査報告の発送日 07.01.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目 4番 3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 田中美奈子 電話番号 03-3581-1101 内線 3449	

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/03597

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 57-156419, A (KYOWA CHEM IND CO LTD) 27. 9月. 1982 (27. 09. 82) & EP, 61175, A & US, 4415555, A	8, 10
Y	JP, 6-116154, A (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 26. 4月. 1994 (26. 04. 94) (Family: none)	8, 9
Y	癌と化学療法 15 (1988) T. EBATA et al. 「胃癌術前後の栄養管理」 P. 820-826	8-10

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/03597

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲11は、カルシウム、鉄、マグネシウム、リン、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるミネラルを、難消化性少糖類および/または難消化性糖アルコールとともに胃切除術を施された患者に投与することを含む、胃切除術後症候群の治療法に関するものであり、実質的に人または動物の治療による処置方法である。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。